



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Medicina Humana

**Comparación del tratamiento para la tuberculosis
pulmonar sensible: 2 veces por semana frente a 3 veces
por semana durante la fase de continuación**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Anna Sofía PAREDES TEMOCHE

ASESORES

Dr. Carlos SAAVEDRA LEVEAU

Dr. César Arturo GUTIÉRREZ VILLAFUERTE (Coasesor)

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Paredes A. Comparación del tratamiento para la tuberculosis pulmonar sensible: 2 veces por semana frente a 3 veces por semana durante la fase de continuación [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2020.

Hoja de metadatos complementarios

- **Código ORCID del autor:**
- **Código ORCID del asesor:**
0000000214686395
000000020237321X
- **DNI o pasaporte del autor:** 71327177
- **Grupo de investigación:** --
- **Institución que financia la investigación:** --
- **Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación:**
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima - Perú
12°03'30"S 77°05'00"O
- **Año o rango de años que la investigación abarcó:** 2010 - 2018



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA



ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Siendo las 11:00 horas del día veintiséis de febrero del año dos mil veinte, en el aula 2-C del Pabellón de Aulas de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por los doctores: Marcia Darmelly Salas Perez (Presidente), Imelda Patricia Dominguez Estrada (Miembro), Juan Antonio Salas López (Miembro) y Carlos Alberto Saavedra Leveau (Asesor).

Se realizó la exposición de la Tesis titulada **"COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO PARA LA TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE: 2 VECES POR SEMANA FRENTE A 3 VECES POR SEMANA DURANTE LA FASE DE CONTINUACIÓN"**, presentado por doña **Anna Sofía Paredes Temoche**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, habiendo obtenido el calificativo de..... DIECIOCHO (18).

Dra. Marcia Darmelly Salas Perez
Presidente

Dra. Imelda Patricia Dominguez Estrada
Miembro

Dr. Juan Antonio Salas López
Miembro

Dr. Carlos Alberto Saavedra Leveau
Asesor



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela Profesional de Medicina Humana

Dr. ROBERTO LUIS SHIMABUKU AZATO
Director

DEDICATORIA

Esta tesis la dedico a mi querida madre, por el apoyo incansable que me brindó durante mis años de vida universitaria para poder lograr mis objetivos.

AGRADECIMIENTO

A mis familiares y amigos, por el apoyo desinteresado y sus palabras de motivación para poder culminar esta etapa de mi vida profesional.

A mis asesores, Dr. Carlos Saavedra Leveau y Dr. César Arturo Gutiérrez Villafuerte, por compartir su conocimiento y tiempo para el desarrollo de este trabajo de investigación.

A mis mentores, Dr. Juan Antonio Salas López y Dr. Félix Llanos Tejada, por sus consejos imprescindibles para el desarrollo del presente estudio.

Al personal de salud de los distintos establecimientos de salud seleccionados, por su ayuda y paciencia durante la fase de recolección de datos de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
ÍNDICE GENERAL.....	4
Lista de tablas.....	6
Lista de gráficos.....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
OBJETIVOS	10
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	11
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	11
MARCO TEÓRICO	12
Situación de la tuberculosis	12
Definiciones	13
Regímenes de tratamiento anti-TB	15
METODOLOGÍA	18
1. Tipo de investigación y diseño.....	18
2. Población.....	19
3. Muestra.....	19
3.1. Tamaño muestral	19
3.2. Muestreo: Bietápico	19
3.3. Establecimientos de salud participantes en la muestra, de acuerdo a escenario epidemiológico y distrito.....	20
4. Margen de no inferioridad.....	20
5. Criterios de inclusión y exclusión	21

5.1. Criterios de inclusión:	21
5.2. Criterios de exclusión.....	21
6. Operacionalización de variables.....	22
7. Plan de recolección y análisis de datos	27
8. Consideraciones éticas	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	33
Conversión bacteriológica	33
Fracaso y recaída	33
Adherencia	34
Éxito de tratamiento	36
CONCLUSIONES	37
RECOMENDACIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	44

Lista de tablas

<i>Tabla 1. Establecimientos de salud participantes en la muestra.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 2. Operacionalización de variables del estudio.</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 3. Perfil sociodemográfico de 1573 casos incluidos en el estudio entre 2010 y 2018 (n=1573).</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 4. Asociación de variables estudiadas con el esquema de tratamiento, según sea bisemanal o trisemanal durante la fase de continuación.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 5. Asociación de variables estudiadas con el éxito de tratamiento.</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 6. Estimación del riesgo relativo para diferentes desenlaces según el esquema de tratamiento recibido en la fase de continuación.</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 7. Análisis de regresión logística entre la variable éxito de tratamiento y otras covariables según modelo 1 y 2.</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 8. Tabla de exámenes auxiliares para el monitoreo del tratamiento de la TB sensible.</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 9. Análisis de regresión logística ajustado entre éxito de tratamiento y covariables: esquema, sexo, edad, irregularidad al tratamiento, fracaso y adherencia %.</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 10. Análisis de regresión logística ajustado entre éxito de tratamiento y covariables: esquema, sexo, edad, irregularidad al tratamiento y adherencia %.</i>	<i>46</i>

Lista de gráficos

<i>Figura 1. Diagrama de flujo desde identificación de casos hasta la etapa de análisis.....</i>	<i>28</i>
<i>Figura 2. Representación gráfica de la proporción de casos analizados por distrito en Lima Metropolitana, 2010 al 2018.</i>	<i>47</i>

RESUMEN

Introducción: El tratamiento contra la tuberculosis (TB) ha sufrido modificaciones en cuanto a la frecuencia de administración y la duración del tratamiento, en el mundo y en el Perú. Es así que el Ministerio de Salud aprobó en el 2013 un régimen de tratamiento en la cual la fase de continuación del esquema sensible es trisemanal, a comparación del esquema bisemanal anterior. Frente a lo cual surge el cuestionamiento de saber si este nuevo esquema tiene los mismos beneficios que el antiguo y si fue necesario el cambio.

Objetivos: Determinar la no inferioridad del esquema bisemanal frente al trisemanal, en términos de tiempo de conversión bacteriológica, fracasos, abandono, adherencia al tratamiento, recaídas y éxito de tratamiento. **Materiales y métodos:** Este estudio es multicéntrico, de no inferioridad y tipo cohortes no concurrente. La muestra fueron los pacientes con TB pulmonar sensible frotis positivo pertenecientes a EESS en Lima metropolitana del 2010 al 2018. El muestreo fue bietápico y los datos recolectados de la Tarjeta de Control de Tratamiento con Medicamentos de Primera Línea fueron analizados en SPSS versión 25. **Resultados:** Fueron incluidos en el análisis 1573 pacientes, de los cuales el 33.7% recibieron el esquema bisemanal y 66.7% el trisemanal, en el análisis bivariado se obtuvo que el esquema de tratamiento no influyó en la conversión bacteriológica, fracaso de tratamiento ni abandono del paciente, sin embargo, sí hubo una diferencia significativa entre el esquema trisemanal y la adherencia e irregularidad al tratamiento ($p < 0.001$ en ambos casos). En el análisis multivariado se concluyó que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el esquema recibido y el éxito de tratamiento ($p = 0.144$). **Conclusiones:** El esquema bisemanal no es inferior al esquema trisemanal actual en términos de tiempo de conversión bacteriológica, fracasos, abandono, recaídas y éxito de tratamiento.

Palabras clave: Tuberculosis pulmonar, Antituberculosos, Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento, Resultado del Tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: The treatment against tuberculosis (TB) has undergone changes in the frequency of administration and duration of treatment, in the world and in Peru. Thus, in 2013 the Ministry of Health approved a first-line pulmonary TB therapy regime in which the continuation phase is thrice weekly, compared to the previous twice weekly regime. Against which the question arises of knowing if this new therapy regime has the same benefits as the old one and if the change was necessary. **Objectives:** To determine the non-inferiority of the twice weekly versus the thrice weekly regime, in terms of bacteriological conversion time, failures, default, adherence to treatment, relapses and treatment success. **Materials and methods:** This study is multicentric, non-inferiority and non-concurrent cohort type. The sample were patients with sensitive pulmonary TB with positive smear belonging to health establishments in metropolitan Lima from 2010 to 2018. The sampling was two-stage and the data collected from the First Line Drug Treatment Control Card were analyzed in SPSS version 25. **Results:** 1573 patients were included in the analysis, of which 33.7% received the twice weekly regime and 66.7% the thrice weekly one, in the bivariate analysis it was obtained that the treatment scheme did not influence bacteriological conversion, treatment failure or patient default. However, there was a significant difference between the thrice week scheme and adherence and irregularity to the treatment ($p < 0.001$ in both cases). In the multivariate analysis it was concluded that there is no statistically significant difference between the regime received and treatment success ($p = 0.144$). **Conclusions:** The twice weekly regime is not inferior to the current thrice weekly regime in terms of bacteriological conversion time, failures, default, relapses and treatment success.

Keywords: Pulmonary Tuberculosis, Antitubercular Agents, Treatment Adherence and Compliance, Treatment Outcome.

INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento contra la tuberculosis (TB) ha sufrido modificaciones a lo largo de los años, en el Perú y en el mundo. Encontrar un tratamiento que cumpla con eliminar al *Mycobacterium tuberculosis* no ha sido fácil, se han realizado diversos estudios para definir los fármacos involucrados, sus combinaciones y dosis, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento.

Más aún, el tratamiento ideal es determinado por las características microbiológicas de la bacteria, gravedad clínica del cuadro infeccioso y por los determinantes sociales del individuo infectado, razón por la cual el tratamiento varía a lo largo del mundo y todavía existen controversias en su uso.

Si bien se han elaborado guías y acuerdos convencionales de tratamiento adecuado para cada tipo de infección, es responsabilidad de cada país adaptarlo a su realidad y necesidades de su población.

Es así que el Ministerio de Salud, mediante resolución ministerial, aprobó en el 2013 la “Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis”, en la cual la fase de continuación del esquema uno de tratamiento es trisemanal, a comparación del esquema bisemanal anterior.

Frente a esta norma surgen algunos cuestionamientos, como saber si el nuevo esquema de tratamiento de la fase de continuación para la TB pulmonar (TBP) sensible es mejor que el esquema anterior en términos de tiempo de conversión bacteriológica, fracasos, abandono, adherencia al tratamiento, recaídas y curaciones, que justifiquen dicho cambio.

¿El tratamiento trisemanal durante la fase de continuación tiene los mismos beneficios que el bisemanal?

OBJETIVOS

General

Determinar la no inferioridad del esquema bisemanal frente al trisemanal durante la fase de continuación del tratamiento para la TB pulmonar sensible en los establecimientos de salud (EESS) de Lima metropolitana del 2010 al 2018.

Específicos

- Determinar el porcentaje de éxito de tratamiento en ambos grupos de tratamiento para la TBP sensible en los EESS de Lima metropolitana del 2010 al 2018.
- Determinar el tiempo de conversión bacteriológica en ambos grupos de tratamiento para la TBP sensible en los EESS de Lima metropolitana del 2010 al 2018.
- Determinar el porcentaje de fracasos de los pacientes en ambos grupos de tratamiento para la TBP sensible en los EESS de Lima metropolitana del 2010 al 2018.
- Determinar el porcentaje de abandono de los pacientes en ambos grupos de tratamiento para la TBP sensible en los EESS de Lima metropolitana del 2010 al 2018.
- Determinar el porcentaje de adherencia de los pacientes en ambos grupos de tratamiento para la TBP sensible en los EESS de Lima metropolitana del 2010 al 2018.
- Determinar el porcentaje de recaídas de los pacientes en ambos grupos de tratamiento para la TBP sensible en los EESS de Lima metropolitana del 2010 al 2018.
- Determinar el porcentaje de curaciones en ambos grupos de tratamiento para la TBP sensible en los EESS de Lima metropolitana del 2010 al 2018.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El desarrollo del presente trabajo permitirá establecer la comparación entre ambos esquemas de tratamiento para TB sensible que nuestro país ha tenido en los últimos años y así precisar los beneficios de ambos esquemas con datos nacionales.

El estudio aportará conocimiento científico novedoso acerca de cuál esquema en su fase de continuación es más conveniente para tratar la TB sensible en nuestro medio, en base a la simplicidad del esquema, adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, éxito del tratamiento en nuestra población y al ahorro económico por parte del estado, en el sentido de la diferencia del número de dosis entre ambos esquemas.

Es así que, con la información obtenida, la contribución del presente trabajo permitirá el diseño de nuevas estrategias con respecto al tratamiento de la TB con datos válidos y objetivos para el equipo de la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis y de igual manera, el estudio contribuirá con información específica para la toma de decisiones en el ámbito de la política de salud nacional.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- El presente estudio es generalizable a la población de pacientes diagnosticados con TBP sensible frotis positivo en Lima Metropolitana.
- La presente investigación corresponde a un estudio de fuentes secundarias. Se utilizará como base de datos las Tarjetas de Control de Tratamiento con Medicamentos de Primera Línea usadas como registro y control de los pacientes con TB sensible que inician tratamiento directamente observado, desde el año 2010 al 2018. El método de recolección de datos que utiliza dicha ficha es la entrevista y observación directa, con personal de enfermería debidamente capacitado y entrenado para tal fin, realizado en el EESS correspondiente.
- Margen de no inferioridad: debido a la falta de antecedentes afines al presente trabajo y de estudios que comparen el resultado primario buscado además de los esquemas de tratamientos de interés para el presente estudio, se opta por designar un margen de no inferioridad a priori conservador de 5%.
- El seguimiento de recaídas de pacientes incluidos en el estudio fue de 1 año.

MARCO TEÓRICO

Situación de la tuberculosis

Globalmente, la mortalidad de la TB se ha reducido en 37% entre 2000 y 2016 y su prevalencia en 42% entre 1990 y 2015 (1), observándose un escenario similar en las Américas (2). Sin embargo, la TB sigue siendo una de las 10 primeras causas de muerte a nivel mundial (1), a pesar de ser una enfermedad prevenible y curable con un diagnóstico oportuno y un tratamiento correcto.

Las mejores estimaciones mundiales para el año 2018 fueron 1.2 millones de muertes por TB y un promedio de 10 millones de nuevos casos de TB, sin considerar a personas coinfectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1).

En el Perú, la TB representa el 1.4% de la carga de enfermedad en el país y se ha observado igualmente una disminución sostenida de su incidencia y mortalidad. Para el año 2016 se reportaron en nuestro país alrededor de 31079 casos de TB en todas las formas, 27217 casos nuevos y 16747 casos nuevos de TBP frotis positivo, siendo la incidencia total reportada para ese año de 86.4 casos nuevos por cada 100 mil habitantes (3).

En los años últimos años, cinco departamentos (Madre de Dios, Ucayali, Loreto, Lima, e Ica) reportaron el 73% de los casos nuevos notificados en el país, presentando una incidencia de TBFPF por encima del nivel nacional, siendo Lima el departamento que concentra aproximadamente el 60% de casos de TB en el país y junto con Callao, suman la tercera incidencia más alta de nuestro territorio (4).

Dentro de Lima, la mayoría de casos de TB se concentran en Lima Metropolitana, siendo los distritos con tasas de incidencia mayores de 75 nuevos casos por 100 mil habitantes los siguientes: Ancón, Ventanilla y Puente Piedra al norte; Callao al oeste; Lima, Independencia, Rímac, San Juan de Lurigancho, El Agustino, La Victoria, Lurigancho-Chosica, Santa Anita y Ate al centro; y Chorrillos, San Juan de Miraflores, Villa El Salvador y Villa María del Triunfo al sur (4).

Algunas características en común a la urbanización acelerada de las mencionadas localidades han sido las condiciones precarias de vivienda y el hacinamiento, que han

condicionado al desarrollo de las llamadas “zonas calientes” (4) dentro de los distritos, la mayoría de las cuales están ubicadas en el área central de Lima Metropolitana.

La concentración de TB en grandes áreas urbanas supone mayores desafíos sociales y albergan circunstancias de vulnerabilidad que permiten el fácil contagio de contactos de las personas enfermas con TBPFP. Es así que la identificación de dichas áreas con mayor incidencia de TB es crucial para el desarrollo de estrategias y enfoques integrales de prevención, manejo y tratamiento de esta enfermedad aplicados desde un nivel comunitario.

Definiciones

De acuerdo con la “Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis” (5) aprobada por el Ministerio de Salud en el año 2013, cabe resaltar las definiciones de términos a explorar en el presente proyecto:

- Conversión bacteriológica: se considera cuando se tienen dos cultivos negativos consecutivos con intervalo de 30 días, después de tener un cultivo positivo.
- Fracaso: paciente con baciloscopía o cultivo de esputo positivo a partir del cuarto mes de tratamiento.
- Abandono: paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más. Incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo discontinúa.
- Recaída: Paciente que presenta otro episodio de TB diagnosticado después de haber sido dado de alta como curado o como tratamiento terminado.
- Tratamiento completo: paciente con o sin confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema tratamiento con buena evolución y en quien no fue posible realizar la baciloscopía de esputo en el último mes de tratamiento.
- Curación: paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con baciloscopía de esputo negativa en el último mes de tratamiento.
- Éxito de tratamiento: resultado de la suma de los pacientes con la condición de egreso "curado" y "tratamiento completo".

- Irregularidad al tratamiento: no ingesta de 3 dosis programadas continuas o alternadas durante la primera fase del tratamiento o de 5 dosis continuas o alternas durante todo el tratamiento de esquemas para TB sensible.

En cuanto a la definición de adherencia, no hay un consenso respecto a su delimitación, por ser un comportamiento humano complejo y dinámico, influenciado por una serie de factores intrínsecos y extrínsecos al paciente (6) y por la relación entre el personal de salud y el paciente. Algunos de los comportamientos exhibidos por el paciente que se incluyen dentro de la definición de adherencia son la búsqueda de atención médica, la toma medicamentos de forma adecuada, asistir a citas de seguimiento y ejecutar modificaciones de su conducta y estilo de vida, entre otras.

La definición tomada en cuenta en el presente trabajo, es aquella descrita por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7), que establece:

- Adherencia: la medida en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas por un proveedor de atención médica.

Referente a la medición de la adherencia a un tratamiento, no existe un “estándar de oro”. Se han reportado una variedad de estrategias de medición en la literatura (8–10), las cuales se pueden dividir en subjetivas, también llamadas indirectas, como encuestas y cuestionarios a pacientes (8,9); y objetivas o directas, que incluyen dispensaciones de farmacia (11), la medición del fármaco o de sus metabolitos en fluidos corporales, la evaluación de un marcador biológico administrado junto con el fármaco (12) y la observación directa de la toma de medicación del paciente.

Esta última es recomendada por la OMS como una medida para promover la adherencia en el tratamiento de la TB (6,13). El tratamiento directamente observado (DOT por las siglas en inglés de Directly Observed Therapy) está basado en la premisa de un agente o trabajador de salud capacitado que monitorea directamente la ingesta de los medicamentos antituberculosis (anti-TB) por parte del paciente (6,13), a pesar de esto, no es un método perfecto (10).

Pese a que las medidas directas se consideran precisas y demuestran la toma del fármaco, tienen el inconveniente de ser caras, intrusivas, complicadas (al requerir de personal técnico y monitoreo continuo) (12) y de no proporcionar la causa asociada a la no adherencia, incluyendo factores socioculturales.

Es así que dichas mediciones siguen siendo solo una estimación del comportamiento real del paciente.

Por los motivos expuestos, la medición de la adherencia es desafiante ya que carece de una definición operacional y estandarizada, además de parámetros que la delimiten y que tomen en cuenta las situaciones individuales.

En el presente trabajo, se utilizan los datos de asistencia a toma de medicamentos, irregularidad al tratamiento y el cumplimiento de pruebas solicitadas o consultas médicas programadas para la medición de la adherencia (Ver VARIABLES).

Referente a la definición de “no inferioridad”, podemos relacionarla primero con los estudios de no inferioridad, los cuales se utilizan para evaluar si el efecto de un nuevo fármaco no es peor que un comparador actualmente en uso, por sobre un margen establecido (14,15). Estos estudios son usados cuando se quiere confrontar un tratamiento nuevo que se cree tiene menos complicaciones, menor costo o es de otro modo más deseable, al mismo tiempo que proporciona una eficacia similar en un resultado primario, a un tratamiento contemporáneo aceptado.

La mayoría de dichos estudios adoptan un diseño de ensayo clínico aleatorizado, sin embargo, también pueden ser conducidos como estudio de cohortes (16), como es el caso de este trabajo.

De tal manera que, de forma práctica, en este trabajo se define operacionalmente el concepto de “no inferioridad” como la suma del resultado primario de éxito de tratamiento y los resultados secundarios de: conversión bacteriológica, adherencia, fracaso de tratamiento y recaída.

Regímenes de tratamiento anti-TB

Se ha demostrado que, sin tratamiento, la mortalidad por TB es alta (1), y que el abandono es la principal limitación para lograr la cura de esta enfermedad (17). Además, el abandono guarda una ceñida concordancia con las recaídas y constituye el mayor factor determinante del fracaso terapéutico (18,19).

La OMS recomienda (13) para nuevos casos de TBP, un régimen de tratamiento de 6 meses de medicación diaria consistentes en dos fases, una primera fase de dos meses de tratamiento con rifampicina (R), isoniacida (H), pirazinamida (Z) y etambutol (E),

seguidos de 4 meses con rifampicina (R) e isoniacida (H) diario, como se describe en el siguiente esquema: 2HRZE/4HR.

También considera aceptable para pacientes nuevos aplicar una fase intensiva (2 meses) diaria seguida de una fase de continuación (4 meses) de medicación trisemanal como se describe: 2HRZE/4H₃R₃, siempre que el tratamiento sea directamente observado (13).

Además, la OMS recomienda encuestas de resistencia a los medicamentos (o vigilancia) para monitorear el impacto del programa de tratamiento, así como para diseñar regímenes estándar (13).

En otra guía hecha por la Sociedad Americana del Tórax (ATC por sus siglas en inglés American Thoracic Society) conjuntamente con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés Centers for Disease Control and Prevention) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, se recomiendan regímenes para paciente con TB sensible VIH negativos de R, H, Z, E diario o 5 veces por semana durante 8 semanas, seguido de R e H diario, 5 veces por semana o 2 veces por semana durante 18 semanas con el mismo nivel de evidencia (20).

Como podemos percibir, es la fase de continuación o mantenimiento la que tiene más variaciones en su frecuencia de dosis semanales, sin embargo, se recomienda (13,20) que, si se administra el tratamiento con una frecuencia menor de 7 veces por semana, éste debe ser DOT.

Desde el siglo pasado, se han realizado estudios acerca de los regímenes intermitentes con el objetivo de disminuir a frecuencia de administración de los medicamentos. Un estudio hecho en Polonia comparó 3 regímenes intermitentes en la fase de continuación (4 meses) y un régimen diario durante todo el tratamiento (6 meses), concluyendo que no hubo diferencias significativas en las tasas de recaída entre los regímenes y que la administración de 2 veces por semana de H y R, con o sin E, durante la fase de continuación fue tan efectiva como la administración diaria de los 3 medicamentos (21).

Resultados similares fueron hallados por el grupo Tuberculosis Trials Consortium (22), que realizó un estudio en el 2002 donde comparó en la fase de continuación el uso de rifapentina e H una vez por semana frente a R e H dos veces por semana, concluyendo

que el esquema con rifapentina es seguro y efectivo en términos de fracasos/ recaídas en pacientes con TB sensible que no presenten signos de cavitación en la radiografía de tórax, pudiéndose acortar la frecuencia de dosificación en determinado grupo de pacientes.

Otro estudio en Japón (23) comparó las tasas de recaída de un régimen intermitente de 2 veces por semana durante la fase de continuación con un régimen diario en esta fase y después de 2 años de seguimiento, obtuvieron que ambas tasas fueron similares (la diferencia no fue estadísticamente significativa) y que el régimen intermitente en la segunda fase es efectivo y útil bajo el DOT.

En la revisión sistemática hecha por Menzies D et al. se hizo un contraste de los diferentes regímenes de tratamiento para TB activa entre 1965 y 2008 donde se encontró que los estudios con regímenes diarios durante todo el tratamiento, diarios luego tres veces por semana, diarios luego dos veces por semana y de tres veces a la semana durante todo el tratamiento no tuvieron diferencias significativas entre sí respecto a las tasas de recaída y de resistencia adquirida a los medicamentos (24).

Resultados semejantes se hallaron en niños, una revisión sistemática más reciente (25) no detectó diferencias de curación entre regímenes de 2 veces por semana versus regímenes diarios en la fase de continuación en los ensayos que evaluaron, no obstante, la calidad de evidencia fue baja y los ensayos que revisaron fueron insuficientes para respaldar o refutar el uso de regímenes intermitentes frente a los diarios en el mencionado grupo etario.

Cabe mencionar que la eficacia de los regímenes intermitentes ya ha sido comprobada anteriormente (26), mediante el efecto postantibiótico de H se justifica su administración en terapias diarias e intermitentes de 3 y 2 veces por semana con igual efectividad puesto que dicho efecto es acumulativo y proporciona una respuesta máxima independientemente del intervalo entre las dosis (27).

Además, la adherencia también se ha discutido como un factor importante asociado a la duración y frecuencia del tratamiento. Es así que hay literatura que describe resultados deficientes debido a la poca adherencia a una terapia de larga duración (28,29) y se

recomienda dosis menos frecuentes para mejorar la adherencia (30). Por otro lado, a pesar del DOT, se ha descrito incumplimiento de tomas y altas tasas de abandono al tratamiento (31,32), por lo que se cree que, en estas situaciones, un régimen con mayor número de dosis es una mejor opción para prevenir dicha contingencia en lugar de terapias de menor duración o menor frecuencia (32) y garantizar así, el cumplimiento del tratamiento.

En nuestro país, el control de la TB se ha basado principalmente en la aplicación del tratamiento directamente observado de curso corto (DOTS por sus siglas del inglés Directly Observed Therapy—Short Course), el cual ha contribuido con la reducción significativa de la morbi-mortalidad por TB (4,19). No obstante, el abandono a esquemas anti-TB llega hasta un valor de 10%, según se reporta en Lima y Callao, siendo el estándar de este indicador, menor al 3% (31).

En los últimos años, el tratamiento para la TB sensible en el Perú ha variado poco. La norma anterior (33) a la actual propone un tratamiento de esquema sensible con frecuencia de dosificación bisemanal en la fase de continuación como se describe: 2HREZ/4H₂R₂. En cambio, la norma vigente desde el 2013 propone una frecuencia de dosificación trisemanal durante mencionada fase: 2HREZ/4H₃R₃.

Es el mencionado cambio y el vacío de evidencia reciente y relevante, a conocimiento del autor, que comparen las frecuencias de dosificación de interés para el estudio con el resultado primario buscado, los que motivan a la realización del presente proyecto.

Más aún, la optimización de un régimen implica reexaminar el uso de terapias anteriores, así como la dosis, el momento y la duración de todos los agentes implicados (34). Otro gran desafío es garantizar que estos tratamientos sean efectivos, seguros y lleguen a las personas que los necesitan.

En consecuencia, las variables inexploradas sugieren una posibilidad para encontrar mejoras.

METODOLOGÍA

1. Tipo de investigación y diseño

- Diseño observacional analítico
- Tipo cohortes no concurrente, multicéntrico

2. Población

Pacientes diagnosticados con TBP sensible frotis positivo en Lima Metropolitana.

3. Muestra

Pacientes con TBP sensible frotis positivo pertenecientes a la Dirección de Redes Integradas de Salud (DIRIS) Lima Centro del Ministerio de Salud (MINSA) en Lima metropolitana del 2010 al 2018.

3.1. Tamaño muestral

Con un error tipo I (alfa) = 5%, un poder estadístico (1-beta) = 80%, margen de no inferioridad de 5%, razón de muestra entre grupo bisemanal/ trisemanal de: 1:2, una proporción de éxito de tratamiento promedio (2010 - 2013) en Grupo bisemanal de 87.7% (4) y proporción de éxito de tratamiento promedio (2014 - 2015) en Grupo trisemanal de 86.8% (35), el tamaño muestral encontrado (36,37) fue de:

- Grupo bisemanal (2010 a 2013) = 607
- Grupo trisemanal (2013 a 2018) = 1214
- Muestra total = 1821

3.2. Muestreo: Bietápico

Se tomaron los datos publicados en la página web DIRIS Lima Centro (38) del directorio de establecimientos de salud.

Se realizó una selección sistemática por distrito y por tipo de establecimiento, para obtener una muestra representativa de los EESS y luego se procedió a realizar un muestreo aleatorio por sujeto en cada establecimiento seleccionado de acuerdo al promedio de pacientes con TB atendidos por año de acuerdo con cada establecimiento.

3.3. Establecimientos de salud participantes en la muestra, de acuerdo a escenario epidemiológico y distrito.

Tabla 1. Establecimientos de salud participantes en la muestra.

ESTABLECIMIENTO	DISTRITO	MUESTRA
C.S. Chacra Colorada	Breña	50
C.S. Mirones	Cercado de Lima	50
C.S. Villa María del Perpetuo Socorro	Cercado de Lima	102
C.S. Jesús María	Jesús María	48
C.S. El Porvenir	La Victoria	255
C.S. Santa Cruz de Miraflores	Miraflores	48
C.S. San Luis	San Luis	102
P.S. Ayacucho	San Juan de Lurigancho (SJL)	47
C.S. San Hilarión	SJL	102
P.S. Mariscal Cáceres	SJL	102
C.S. Bayóvar	SJL	153
C.S. Cruz de Motupe	SJL	153
C.S. La Libertad	SJL	153
C.S. Su Santidad Juan Pablo II	SJL	153
C.S. Huáscar XV	SJL	255
C.S. San Atanasio del Pedregal	Surquillo	48
TOTAL		1821

4. Margen de no inferioridad

Para hallar el margen de no inferioridad se debe tomar en cuenta consideraciones estadísticas y de juicio clínico (14,15). Las consideraciones estadísticas se atribuyen al resumen de la evidencia histórica del comparador activo y de los ensayos controlados aleatorizados previos (14). Existen varios métodos para definir este margen (14,15), además de que su designación es compleja, no hay un método preferido para su elección en estudios de no inferioridad y en la mayoría de éstos, no son reportados (39).

Estudios previos de no inferioridad en relación al tratamiento de TB son pocos, un estudio relacionado realizado en África, comparó un esquema diario de 6 meses de tratamiento anti-TB estándar con regímenes acortados en la fase de continuación reemplazando isoniácida con moxifloxacino (40), siendo el resultado primario de este estudio la recaída y fracaso al tratamiento, para lo cual usaron un margen de no inferioridad de 6%.

No obstante, no se han encontrado, a conocimiento del autor, estudios que comparen el resultado primario buscado además de los esquemas de tratamientos de interés para el presente trabajo. Por la falta de evidencia y de antecedentes afines al presente estudio, se opta por designar un margen de no inferioridad a priori conservador de 5%.

5. Criterios de inclusión y exclusión

5.1. Criterios de inclusión:

- Paciente de 18 o más años de edad.
- Paciente con prueba de sensibilidad rápida o convencional con criterios de TB sensible.
- Paciente con al menos una (1) baciloscopía de esputo positiva antes de iniciar tratamiento.
- Paciente con prueba ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas, por sus siglas en inglés) para VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) negativa.

5.2. Criterios de exclusión

- Paciente con historia previa de tratamiento anti-TB.
- Paciente gestante

6. Variables

Tabla 2. Operacionalización de variables del estudio.

Variables		Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Unidad de medida	Escala	Valor final
Independiente	Tratamiento para tuberculosis sensible	Esquema de administración de fármacos antituberculosis de primera línea durante 6 meses (104 dosis).	Toma de pastillas anti-TB de primera línea según el esquema de administración: 2HREZ/4H ₃ R ₃ o 2HREZ/4H ₂ R ₂	Tipo de esquema para TB sensible (del año 2010 o 2013)	No aplica	Cualitativa nominal	2HREZ/4H ₃ R ₃ 2HREZ/4H ₂ R ₂
Dependiente	Sexo	Condición orgánica que distingue los órganos genitales externos en varón y mujer.	Sexo al que pertenece el paciente, registrado en la Tarjeta de Control de Tratamiento con Medicamentos de Primera Línea	Proporción de pacientes varones o mujeres	No aplica	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Dependiente	Edad	Mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la actualidad.	Edad cumplida del paciente registrada en la Tarjeta de Control de Tratamiento con Medicamentos de Primera Línea	Porcentaje de pacientes con edad dentro del rango especificado	Años cumplidos	Cuantitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • 18 – 19 años • 20 – 29 años • 30 – 39 años • 40 – 49 años • 50 – 59 años • > 60 años

Dependiente	Conversión bacteriológica	Obtención de dos resultados de cultivos negativos consecutivos con intervalo de 30 días, después de tener un cultivo positivo.	Confirmación microbiológica de ausencia de crecimiento de colonias de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en dos cultivos con intervalo de 30 días, después de tener un cultivo positivo.	Resultado del cultivo de <i>M. tuberculosis</i>	Positividad o negatividad del cultivo de <i>M. tuberculosis</i>	Cualitativa nominal	Conversión No conversión Indeterminado
Dependiente	Fracaso de tratamiento	Baciloscopía o cultivo de esputo positivo a partir del cuarto mes de tratamiento.	Confirmación microbiológica de presencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en baciloscopía o cultivo de esputo a partir del cuarto mes de tratamiento.	Resultado de la baciloscopía o cultivo de <i>M. tuberculosis</i>	Positividad o negatividad de la baciloscopía o del cultivo de <i>M. tuberculosis</i>	Cualitativa nominal	Fracaso No fracaso Indeterminado
Dependiente	Abandono de tratamiento	Paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más. Incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo discontinúa.	Treinta o más faltas consecutivas anotadas en la Tarjeta de Control de Tratamiento con Medicamentos de Primera Línea.	Porcentaje de faltas	Nº faltas en la Tarjeta de Control de Tratamiento con Medicamentos de Primera Línea.	Cualitativa nominal	Abandono No abandono

Dependiente	Adherencia al tratamiento	Medida en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas por un proveedor de atención médica.	Paciente que no abandona tratamiento, no es irregular al tratamiento y completa como mínimo el 90% las pruebas solicitadas y consultas programadas, si corresponde (43/48) (Ver ANEXO 2).	Porcentaje de personas adherentes al tratamiento	Condición de no abandono, no irregularidad al tratamiento y porcentaje de cumplimiento de pruebas y consultas programadas.	Cualitativa nominal	Adherente No adherente
Dependiente	Irregularidad al tratamiento	No ingesta de 3 dosis programadas continuas o alternadas durante la primera fase del tratamiento o de 5 dosis continuas o alternas durante todo el tratamiento de esquemas para TB sensible.	Tres o más faltas, en la tarjeta de control, durante la primera fase de tratamiento o 5 o más faltas en total del esquema.	Porcentaje de personas irregulares al tratamiento	Nº de personas irregulares al tratamiento	Cualitativa nominal	Irregular No irregular Indeterminado

Dependiente	Recaída	Paciente que presenta otro episodio de TBP diagnosticada después de haber sido dado de alta como curado o como tratamiento terminado.	Diagnóstico clínico, radiológico en la misma localización que la lesión anterior y/o microbiológico de TBP con el mismo patrón de sensibilidad dentro de los 12 meses subsiguientes.	Porcentajes de personas con recaídas	Nº de personas con diagnóstico de <i>M. tuberculosis</i> luego de curación o de tratamiento terminado.	Cualitativa nominal	Recaída No recaída Indeterminado
Dependiente	Tratamiento completo	Paciente con o sin confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema tratamiento con buena evolución y en quien no fue posible realizar la baciloscopía de esputo en el último mes de tratamiento.	Paciente que completa esquema de tratamiento con evolución favorable y que cuenta o no con baciloscopía de esputo en el sexto mes de tratamiento.	Porcentajes de personas con tratamiento completo	Nº de personas con tratamiento completo	Cualitativa nominal	Tratamiento completo Tratamiento no completo

Dependiente	Curación	Paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con baciloscopía de esputo negativa en el último mes de tratamiento.	Cumplimiento de tratamiento con confirmación microbiológica de ausencia de <i>M. tuberculosis</i> en la baciloscopía de esputo del sexto mes.	Porcentaje de pacientes curados.	Nº de personas con tratamiento completo y positividad o negatividad de la baciloscopía de esputo de <i>M. tuberculosis</i>	Cualitativa nominal	Curado No curado Indeterminado
Dependiente	Éxito de tratamiento	Pacientes con la condición de egreso "curado" y "tratamiento completo"	Resultado de la suma de los pacientes con la condición de egreso "curado" y "tratamiento completo"	Porcentaje de pacientes curados y pacientes con tratamiento completo.	Nº de personas con tratamiento completo y personas curadas	Cualitativa nominal	Éxito de tratamiento Fracaso de tratamiento

7. Plan de recolección y análisis de datos

Los datos del presente estudio fueron recolectados de la Tarjeta de Control de Tratamiento con Medicamentos de Primera Línea del 2010 al 2018, de los distritos de Lima donde fueron atendidos los pacientes seleccionados mediante el muestreo.

Los datos recolectados como variables demográficas, epidemiológicas y microbiológicas, fueron analizados usando SPSS versión 25. Se realizó un análisis exploratorio de datos consistente con la obtención de medidas de resumen.

Para analizar la asociación entre los esquemas de tratamiento para la TB sensible y el sexo, conversión bacteriológica, fracaso de tratamiento, abandono de tratamiento, adherencia al tratamiento, recaída y curación, se empleó la prueba de chi cuadrado (X^2), con un nivel de significación de 5%. Así mismo, se usó la prueba t de student para comparar las medias de edad entre ambos esquemas de tratamiento.

Las variables para ambas cohortes de tratamiento fueron analizadas según la incidencia de fracasos, abandonos del tratamiento, irregularidad al tratamiento, recaídas y éxito de tratamiento. Igualmente, se halló la medida de asociación de riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% y las medidas de impacto de reducción absoluta del riesgo (RAR) y fracción etiológica del riesgo con un IC95%.

El análisis multivariado de regresión logística se usó considerando como variable dependiente el éxito de tratamiento, y como variable independiente, el esquema recibido. Las otras variables independientes que ingresarían al modelo fueron aquellas que en el análisis bivariado tuvieron un valor $p < 0.20$ (41).

8. Consideraciones éticas

Debido a la naturaleza del estudio y a que solo se emplearon datos registrados en las Tarjeta de Control de Tratamiento con Medicamentos de Primera Línea, no se contemplan riesgos o beneficios directos para los participantes.

Se usaron códigos para cada participante asociado a su nombre, que fueron de acceso exclusivo del investigador principal. Solo se publicarán datos agrupados, no datos individuales.

Se remitirán informes técnicos a la autoridad sanitaria competente en la DIRESA Lima y a las autoridades correspondientes de los centros de atención primaria.

El presente trabajo de investigación busca determinar la no inferioridad del tratamiento bisemanal durante la fase de continuación frente al tratamiento trisemanal, aportando nuevos conocimientos epidemiológicos y clínicos del tratamiento de pacientes con TBP sensible y de acuerdo a los resultados, dar recomendaciones para cambio de políticas, si aplica.

RESULTADOS

En total, 1821 pacientes fueron registrados en el estudio, de los cuales, en 154 casos no se encontraron las historias clínicas y/o datos pertinentes, 59 casos fueron excluidos por transferencia a otros EESS, a 5 se les suspendió el tratamiento y 30 pacientes fallecieron durante la duración del estudio (Figura 1). De los 1573 pacientes restantes, 530 casos (33.7%) fueron tratados con el esquema bisemanal durante la fase de continuación y 1043 casos (66.3%) con el esquema trisemanal en dicha fase. La mayoría de pacientes fueron varones (935 casos equivalentes al 59.4%), aproximadamente un 50% de pacientes eran jóvenes menores de 30 años de edad, más de un 60% de los casos provinieron del distrito

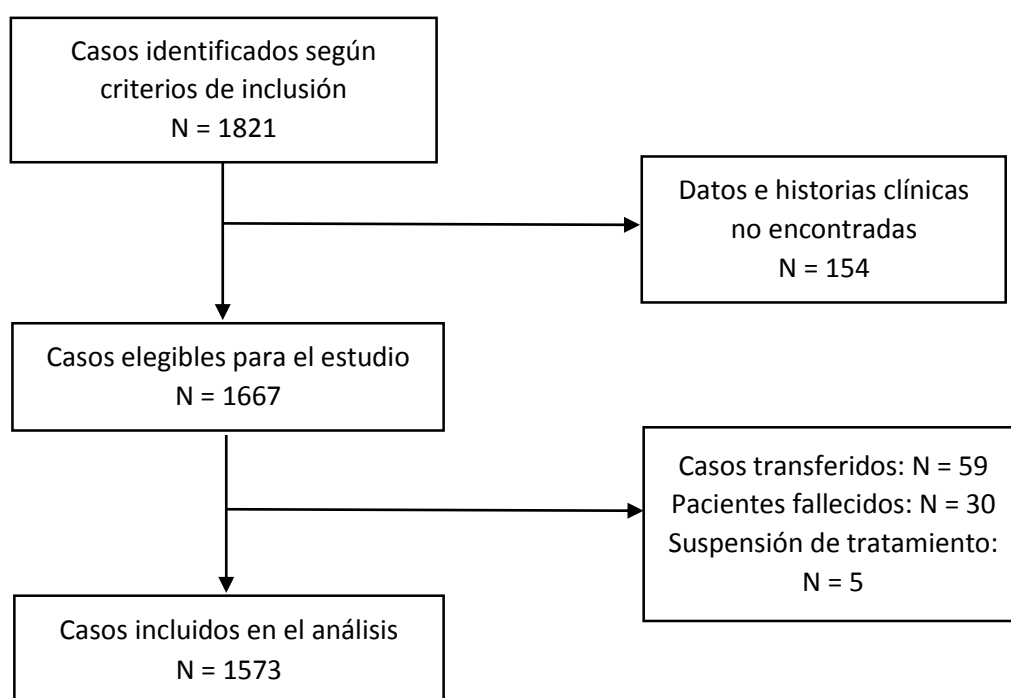


Figura 1. Diagrama de flujo desde identificación de casos hasta la etapa de análisis.

de San Juan de Lurigancho y casi un 78% de pacientes tuvieron un cultivo de inicio positivo (Tabla 3).

Tabla 3. Perfil sociodemográfico de 1573 casos incluidos en el estudio entre 2010 y 2018 (n=1573).

Característica		Número	Porcentaje (%)
Esquema de tratamiento	Bisemanal	530	33.7
	Trisemanal	1043	66.3
Sexo	Femenino	638	40.6
	Masculino	935	59.4
Grupo etario	18-19	198	12.6
	20-29	641	40.8
	30-39	277	17.6
	40-49	155	9.9
	50-59	128	8.1
	≥60	174	11.1
Distrito de origen	San Juan de Lurigancho	976	62.0
	La Victoria	218	13.9
	Cercado de Lima	134	8.5
	San Luis	88	5.6
	Breña	44	2.8
	Surquillo	40	2.5
	Jesús María	39	2.5
	Miraflores	34	2.2
	Positivo	1226	77.9
	Negativo	157	10.0
Cultivo de inicio	Sin dato	190	12.1
	Total	1573	100.0

No hubo diferencia en cuanto al sexo ni a la edad en los distintos grupos de tratamiento, siendo la media de edad de los pacientes casi igual en ambos esquemas bisemanal y trisemanal ($34,67 \pm 16,3$ VS $34,39 \pm 16,9$ respectivamente, $p=0.76$).

Al analizar la asociación de las variables estudiadas que contaban con datos completos, con los distintos grupos de tratamiento, podemos observar que el esquema de tratamiento, ya sea bisemanal o trisemanal durante la fase de continuación, no influyó en la conversión bacteriológica, fracaso del tratamiento, culminación del tratamiento, abandono por parte del paciente o la condición de curado del paciente (Tabla 4).

Por el contrario, al analizar con la prueba t de student el porcentaje de adherencia de los pacientes entre ambos esquemas, se encontró que la media del grupo bisemanal fue 60,7% \pm 12,2% mientras que el grupo trisemanal fue de 63,9% \pm 11,7%, siendo esta diferencia significativa, con un p valor < 0.001.

Del mismo modo, se encontró una diferencia significativa entre el esquema de tratamiento y la irregularidad de la asistencia del paciente, siendo ésta más del doble en el esquema trisemanal en comparación con el bisemanal (p<0,001). Además, se observó un mayor número de recaídas en el esquema bisemanal y un mayor porcentaje de éxito de tratamiento con el esquema trisemanal, siendo ambas diferencias significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación de variables estudiadas con el esquema de tratamiento, según sea bisemanal o trisemanal durante la fase de continuación.

		Esquema		Total	p valor*
		Bisemanal Frecuencia (%)	Trisemanal Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Sexo	Femenino	203 (38.3)	435 (41.7)	638 (40.6)	0.194
	Masculino	327 (61.7)	608 (58.3)	935 (59.4)	
Conversión bacteriológica	No	0 (0)	3 (0.3)	3 (0.2)	0.220
	Sí	505 (100)	1004 (99.7)	1509 (99.8)	
Fracaso	No	436 (98.9)	892 (98.9)	1328 (98.9)	0.967
	Sí	5 (1.1)	10 (1.1)	15 (1.1)	
Abandono	No	484 (91.3)	968 (92.8)	1452 (92.3)	0.295
	Sí	46 (8.7)	75 (7.2)	121 (7.7)	
Irregularidad al tratamiento	No	468 (94)	865 (86.8)	1333 (89.2)	p<0.001
	Sí	30 (6)	132 (13.2)	162 (10.8)	
Tratamiento completo	No	46 (8.7)	74 (7.1)	120 (7.6)	0.263
	Sí	484 (91.3)	969 (92.9)	1453 (92.4)	
Curado	No	46 (8.7)	77 (7.4)	123 (7.8)	0.079
	Sí	455 (85.8)	931 (89.3)	1386 (88.1)	
Recaída	No	479 (99)	967 (99.8)	1446 (99.5)	0.032
	Sí	5 (1)	2 (0.2)	7 (0.5)	
Éxito de tratamiento	No	75 (14.2)	112 (10.7)	187 (11.9)	0.048
	Sí	455 (85.8)	931 (89.3)	1396 (88.1)	

*Prueba χ^2 . $\alpha=0.05$

Por otro lado, al comparar el éxito de tratamiento con las variables pertinentes, se obtuvo que el sexo masculino, la conversión bacteriológica, el no tener fracaso al tratamiento, el

no ser irregular y ser adherente se asociaron significativamente con un tratamiento exitoso, independientemente del esquema recibido (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación de variables estudiadas con el éxito de tratamiento.

		Éxito de tratamiento		Total	p valor
		No N (%)	Sí N (%)	N (%)	
Sexo	Femenino	52 (27.8)	586 (42.3)	638 (40.6)	p<0.001**
	Masculino	135 (72.2)	800 (57.7)	935 (59.4)	
Conversión bacteriológica	No	3 (2.4)	0 (0)	3 (0.2)	p<0.001**
	Sí	123 (97.6)	1386 (100)	1509 (99.8)	
Fracaso	No	10 (76.9)	1318 (99.1)	1328 (98.9)	p<0.001**
	Sí	3 (23.1)	12 (0.9)	15 (1.1)	
Irregularidad al tratamiento	No	75 (68.2)	1258 (90.8)	1333 (89.2)	p<0.001**
	Sí	35 (31.8)	127 (9.2)	162 (10.8)	
Edad (años) Media (DS*)		32.3 (14.6)	34.8 (16.9)	-	0.060 [†]
Adherencia % Media (DS*)		40.3 (18.7)	65.9 (6.2)	-	p<0.001 [†]

*Desviación estándar

** Prueba χ^2 . $\alpha=0.05$

[†]Prueba t de student. $\alpha=0.05$

Al comparar ambas cohortes de tratamiento, se halló que la incidencia de fracasos, abandonos y recaídas no están relacionadas con el tipo de esquema que reciba el paciente y, de la misma manera, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de tener éxito de tratamiento recibiendo el esquema bi o trisemanal durante la fase de continuación (Tabla 6).

Por el contrario, aquellos pacientes que recibieron el esquema bisemanal de tratamiento tuvieron 54% menos riesgo de ser irregulares que el grupo trisemanal, con un RR de 0.46 (IC 95% = 0.31 a 0.67), siendo un 7.22% la reducción absoluta del riesgo de ser irregular si se recibe un esquema bisemanal durante la segunda fase del tratamiento anti-TB (RA de -7.22 (IC 95%= -10.2 a -4.26).

Tabla 6. Estimación del riesgo relativo para diferentes desenlaces según el esquema de tratamiento recibido en la fase de continuación.

	Incidencia %		Riesgo relativo	
	Bisemanal	Trisemanal	RR%	(IC95%)
Fracaso	1.134	1.109	1.02	(0.35 a 2.97)
Abandono	8.68	7.19	1.21	(0.85 a 1.72)
Irregularidad al tratamiento	6.024	13.24	0.46	(0.31 a 0.67)
Recaída	1.03	0.21	5	(0.97 a 25.7)
Éxito de tratamiento	85.85	89.26	0.96	(0.92 a 1.001)

En el análisis multivariado se incluyeron las variables de esquema recibido, edad, sexo, fracaso, irregularidad al tratamiento y adherencia porcentual, según realizado el análisis bivariado correspondiente. En el cual el resultado final ajustado (Modelo 1 de la Tabla 7) concluyó que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el esquema recibido por el paciente ya sea bisemanal o trisemanal, y el éxito de tratamiento ($p=0.144$); igualmente el sexo, la edad y la adherencia no mostraron asociación. En cambio, sí se halló una relación entre irregularidad y fracaso al tratamiento (Tabla 7). Siendo ésta última variable una posible redundancia en la definición intrínseca de 'éxito de tratamiento', por lo que se procedió a realizar el mismo análisis sin dicha variable, obteniendo resultados similares con excepción de adherencia, que sí demostró una diferencia significativa con un OR de 1.189 (IC 95%=1.152 a 1.227) y $p<0.01$ en relación al éxito de tratamiento (Modelo 2 de la Tabla 7).

Tabla 7. Análisis de regresión logística entre la variable éxito de tratamiento y otras covariables según modelo 1 y 2.

	Modelo 1		Modelo 2	
	OR*	IC 95%	OR*	IC 95%
Esquema	0.393	0.113 a 1.375	0.98	0.6 a 1.601
Sexo	0.636	0.202 a 2.003	1.057	0.647 a 1.725
Edad	0.993	0.962 a 1.025	0.996	0.982 a 1.01
Irregularidad al tratamiento	5.8	1.58 a 21.3	2.648	1.476 a 4.751
Adherencia %	0.991	0.904 a 1.086	1.189	1.152 a 1.227
Fracaso	29.182	5.505 a 154.682	-	-

*Odds Ratio

DISCUSIÓN

Conversión bacteriológica

La tuberculosis sigue siendo un problema importante en el ámbito de la salud pública de nuestro país, tanto es así que su seguimiento microbiológico constituye un pilar sustancial como indicador de un tratamiento adecuado. El control de la baciloscopia (BK) de esputo mensual y el tiempo de conversión bacteriológica han demostrado ser un distintivo de la respuesta del paciente al tratamiento y de su probabilidad de resistencia a fármacos (42). En el presente estudio fueron pocos los casos que no obtuvieron la condición de éxito de tratamiento a pesar de lograr la negativización de BK (8%), siendo la no conversión aún más inusual (0.2%). Estas situaciones se pueden explicar por factores que se asocian al retraso o a la no conversión bacteriológica como lo son la carga bacilar, diabetes mellitus y tabaquismo (42,43), que no fueron tomados en cuenta en este análisis, además, la conversión bacteriológica del esputo no se debería utilizar desligada de la conversión del cultivo y de las características clínicas del paciente (44) para un seguimiento más integral. Sin embargo, en este trabajo casi el 100% de pacientes lograron una conversión bacteriológica independientemente del esquema de tratamiento que recibieron, demostrando que la negativización bacteriológica es alcanzable bien se tenga un esquema bi o trisemanal en la fase de continuación.

Fracaso y recaída

Otros indicadores importantes acerca de la efectividad de la terapia anti-TB son el fracaso y la recaída. En este estudio, el porcentaje de pacientes con fracaso fue de 1.1% en ambas cohortes de tratamiento, resultado que no tuvo diferencia significativa entre los esquemas recibidos en la fase de continuación, No obstante, si se observó asociación entre el fracaso y éxito de tratamiento ($p < 0,001$), e igualmente, en el análisis multivariado se encontró una alta correlación entre estas 2 variables, siendo el OR 29.18 (IC 95%=5.5 a 154.7). En un trabajo (45) hecho en Marruecos, encontraron que los pacientes sometidos a tratamiento inicial para TB tenían mayor riesgo de fracaso si no lograban la negativización de BK de esputo a los 3 meses de tratamiento (OR 7.14, IC 95% = 4.04 a 13.2), siendo estos resultados esperables ya que la no conversión bacteriológica a partir del cuarto mes de tratamiento, en nuestro escenario, se considera fracaso y la alta relación entre fracaso y éxito está ligada al indudable vínculo de la definición de estos dos términos, siendo el fracaso un hecho lógico para no terminar el esquema de tratamiento sensible y por tanto no contar con la circunstancia de curado o éxito de tratamiento.

Por otro lado, el número de recaídas después de 1 año de seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes que recibían el esquema bisemanal en comparación con el trisemanal (1% VS 0.2%, respectivamente, $p=0.032$), sin embargo, al hacer el análisis de las cohortes, el riesgo de fracaso de tratamiento (RR de 1.02 e IC 95%=0.35 a 2.97) o recaída (RR de 5 e IC 95%=0.97 a 25.7) recibiendo el esquema bisemanal en la fase de continuación, no demostró una diferencia significativa confrontándolo con la administración del esquema trisemanal.

Este resultado es un aporte que afianza los hallazgos encontrados en previos estudios (21,23) y recientemente en la revisión sistemática de Menzies et al, (24) quienes compararon regímenes intermitentes de tratamiento trisemanal durante los 6 meses y trisemanal o bisemanal durante la segunda fase, donde no hubo una diferencia significativa en cuanto a fracasos, recaídas y resistencia farmacológica adquirida entre los mencionados esquemas. Otro estudio similar (46) hecho por Johnston et al, comparó los mismos esquemas intermitentes mencionados anteriormente con un esquema diario en su totalidad, encontraron que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las recaídas, comparando los esquemas bisemanal y trisemanal con el esquema diario; empero, los participantes con tratamiento bisemanal en la fase de continuación tuvieron tasas de incidencia de fracaso significativamente más altas (3.0; IC 95%=1.0 a 8.8) en comparación con aquellos con terapia diaria, hecho que posiblemente esté ligado al número de dosis y a un menor tiempo de conversión bacteriológica con un esquema diario de 6 meses.

Adherencia

Un descubrimiento interesante en el presente estudio fue la adherencia al tratamiento, con la definición propuesta por el autor como aquel paciente que no abandona tratamiento, no es irregular y completa como mínimo el 90% las pruebas solicitadas y consultas programadas. A pesar de ello, ningún caso en este estudio llegó a 90% o más de cumplimiento de las entrevistas por los distintos servicios o estudios bioquímicos o radiológicos, fenómeno que no necesariamente se puede explicar por el incumplimiento del paciente, sino también por el error humano del personal de salud en cuanto al llenado, reporte o archivo de pruebas auxiliares en la historia clínica y de las autoridades por la falta de servicios como psicología, nutrición y planificación familiar, especialmente en los años pasados. De la misma manera, en algunos EEES no se estipulaba como

imprescindible alcanzar la totalidad del número de consultas descritas en la Norma Técnica del MINSA (5), individualizando el número de consultas a los distintos servicios según la necesidad del paciente. Por dicho motivo se procedió a analizar la variable adherencia como el porcentaje de cumplimiento de consultas y exámenes auxiliares por cada paciente y las variables de abandono e irregularidad al tratamiento por separado.

En el análisis bivariado no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el abandono al tratamiento y los esquemas bi o trisemanal ($p=0,295$), por el contrario, la irregularidad al tratamiento demostró ser significativamente mayor en el esquema trisemanal ($p<0.001$) y estar asociada al éxito de tratamiento ($p<0.001$): habiendo más pacientes irregulares que no tuvieron éxito de tratamiento (31.8%) que los que sí lo tuvieron (9.2%). Igualmente, al comparar ambas cohortes de tratamiento, aquellos pacientes que recibieron el esquema bisemanal no manifestaron mayor riesgo de abandono en comparación con los pacientes que recibieron esquema trisemanal en la fase de continuación (RR de 1.21 e IC 95%=0.85 a 1.72), mientras que aquellos pacientes en la cohorte bisemanal presentaron un menor riesgo de irregularidad que la cohorte trisemanal (RR de 0.46 e IC 95%=0.31 a 0.67, OR de 0.42 con IC 95%=0.28 a 0.63).

Una posible explicación la dan Pinho et al, (47) al usar un modelo para explorar la duración del tratamiento anti-TB y el cumplimiento del paciente, encontrando que regímenes más cortos están asociados con mayor conformidad al esquema, sin embargo, el comportamiento humano es complejo y los motivos de los pacientes para omitir algunas dosis dependen de varios factores culturales, sociales, demográficos y económicos, entre otros, que deberían ser evaluados en estudios posteriores.

Respecto a la adherencia, la media de ésta en el grupo bisemanal fue de $60.7\% \pm 12.2\%$, encontrándose un porcentaje mayor en el grupo trisemanal ($63.9\% \pm 11.7\%$), teniendo la pertenencia a un esquema u otro una diferencia significativa, con un p valor <0.001 . Contrastando este resultado con la irregularidad al tratamiento, que también fue mayor en el esquema trisemanal, y de una manera contradiciendo ambos hallazgos puesto que a pesar que los pacientes fueron más irregulares, también tuvieron una mayor adherencia al tratamiento en el mismo esquema trisemanal. Un razonamiento para esa discordancia, y una limitación en el presente estudio, es la dificultad que se tuvo en encontrar las historias clínicas y exámenes auxiliares de los pacientes en los años lejanos (concordante con la cohorte bisemanal), así como la posible ausencia de los servicios de psicología,

nutrición, servicio social y planificación familiar en los EESS en dichos años, circunstancias que podrían afectar de manera negativa en el porcentaje de adherencia encontrada en el esquema antiguo.

Otra explicación podría ser la más acusada desigualdad socioeconómica de los años previos, que podría afectar la adherencia de los pacientes a la terapéutica, ya que hay varios estudios (48–51) donde se exploran los factores de riesgo, particularmente en los países en vías de desarrollo, encontrando que la falta de apoyo familiar, el estigma social, creencias tradicionales que conducen a la automedicación, bajos ingresos, distancia al centro de salud y la falta de comunicación adecuada con el personal de salud son algunos factores documentados que afectan la adherencia y el cumplimiento del paciente.

Por otra parte, aquellos pacientes con menor porcentaje de adherencia estuvieron asociados a no tener éxito de tratamiento ($p < 0.001$), confirmándose este vínculo con el análisis de regresión logística ajustada entre éxito de tratamiento, adherencia y otras covariables (excluyendo la variable fracaso por motivos previamente expuestos), encontrando una correlación significativa con un p valor < 0.001 y un OR de 1.189 (IC 95% = 1.152 a 1.227), de forma análoga, un estudio en China (52) halló que la tasa de tratamiento exitoso entre el grupo adherente y el no adherente fue de 96% y 83,3%, respectivamente ($p < 0.001$). Estos resultados demuestran que a mayor cumplimiento y mayor contacto tenga el paciente con el establecimiento y personal de salud, sus posibilidades de éxito de tratamiento se incrementan.

Éxito de tratamiento

Por último, el resultado primario buscado en el presente estudio de éxito de tratamiento obtuvo un porcentaje de 85.8% en el esquema bisemanal y 89.3% en el esquema trisemanal, siendo esta diferencia significativa estadísticamente con un $p = 0.048$, sin embargo, al analizar ambas cohortes se obtuvo que recibir el esquema bisemanal o trisemanal, no tiene diferencia en cuanto a la probabilidad de tener éxito en el tratamiento, con un RR de 0.96 (IC 95% = 0.92 a 1.001) y un OR de 0.73 (IC 95% = 0.53 a 1.001). Igualmente, en el análisis de regresión logística binaria ajustado con las variables de edad, sexo, irregularidad al tratamiento y adherencia porcentual, el esquema de tratamiento recibido no tuvo correlación con el éxito de tratamiento ($p = 0.937$), concluyendo así que recibir el esquema bi o trisemanal en la fase de continuación no determina el resultado de éxito de tratamiento.

No obstante, los porcentajes de éxito encontrados independientemente del esquema de tratamiento, aún están por debajo de la meta recomendada por la OMS (1) de un tratamiento exitoso de $\geq 90\%$ de los pacientes notificados, siendo esta brecha un desafío para implementación de la Estrategia para el Fin de la Tuberculosis, un desafío que estamos próximos a cumplir para el año 2025.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que el esquema bisemanal de tratamiento durante la fase de continuación, no es inferior al esquema actual en términos de tiempo de conversión bacteriológica, fracasos, abandono, recaídas y éxito de tratamiento.

Se necesitan estudios posteriores que evalúen la irregularidad del tratamiento y la adherencia junto con otras variables como determinantes sociales que puedan influir en el resultado.

RECOMENDACIONES

- Valorar el cambio de esquema actual por una frecuencia bisemanal durante la fase de continuación en pacientes con TBP sensible.
- Seguimiento de recaída de los pacientes durante al menos 3 años para un monitoreo del tratamiento más preciso.
- Incluir en la Norma Técnica del MINSA una definición de adherencia que abarque la esfera socioeconómica del paciente.
- Estudios posteriores para determinar el número necesario de consultas por los servicios de medicina, enfermería, psicología, nutrición, servicio social y planificación familiar, y su impacto en la adherencia y éxito de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report. Geneva: WHO; 2019.
2. Pan American Health Organization. World Health Organization (PAHO/WHO). Tuberculosis in the Americas. Washington. DC: PAHO; 2015.
3. Plan de intervención de prevención y control de tuberculosis en Lima Metropolitana y regiones priorizadas de Callao. Ica. La Libertad y Loreto. 2018-2020. Resolución Ministerial N°247-2018/MINSA (22 de marzo del 2018).
4. Ministerio de Salud de Salud. Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú. Lima: Dirección General de Epidemiología. 2015.
5. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis. Resolución Ministerial N°715-2013/MINSA (8 de noviembre del 2013).
6. Munro SA. Lewin SA. Smith HJ. Engel ME. Fretheim A. Volmink J. Patient Adherence to Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Qualitative Research. Rylko-Bauer B. editor. PLoS Med. 2007 Jul 24;4(7):e238.
7. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
8. Nguyen T-M-U. Caze A La. Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2014 Mar;77(3):427–45.
9. Tan X. Patel I. Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). Inov Pharm. 2014 Jan 1;5(3).
10. Valencia S. León M. Losada I. Sequera VG. Fernández Quevedo M. García-Basteiro AL. How do we measure adherence to anti-tuberculosis treatment? Expert Rev Anti Infect Ther. 2017 Feb 20;15(2):157–65.
11. Ratanawongsa N. Karter AJ. Quan J. Parker MM. Handley M. Sarkar U. et al. Reach and Validity of an Objective Medication Adherence Measure Among Safety

- Net Health Plan Members with Diabetes: A Cross-Sectional Study. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 Aug;21(8):688–98.
12. Lam WY. Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–12.
 13. World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th edition. Geneva: WHO; 2010.
 14. Althunian TA. de Boer A. Groenwold RHH. Klungel OH. Defining the noninferiority margin and analysing noninferiority: An overview. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Aug;83(8):1636–42.
 15. Hahn S. Understanding noninferiority trials. *Korean J Pediatr*. 2012 Nov;55(11):403–7.
 16. Hobbs AL V.. Shea KM. Daley MJ. Huth RG. Jaso TC. Bissett J. et al. Are first-generation cephalosporins obsolete? A retrospective. non-inferiority. cohort study comparing empirical therapy with cefazolin versus ceftriaxone for acute pyelonephritis in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jun;71(6):1665–71.
 17. Tiemersma EW. Werf MJ Van Der. Borgdorff MW. Williams BG. Nico JD. Natural History of Tuberculosis : Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients : A Systematic Review. *PLoS One*. 2011;6(4):e17601.
 18. Hargreaves JR. Boccia D. Evans CA. Adato M. Petticrew M. Porter JDH. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health*. 2011 Apr;101(4):654–62.
 19. Culqui DR. Grijalva CG. Reategui S del R. Cajo JM. Suárez LA. Factores pronósticos del abandono del tratamiento antituberculoso en una región endémica del Perú. *Rev Panam Salud Pública*. 2005 Jul;18(1):14–20.
 20. Blumberg HM. Burman WJ. Chaisson RE. Daley CL. Etkind SC. Friedman LN. et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):603–62.

21. Zierski M. Bek E. Long MW. Snider DE. Short-course (6-month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 30 months after completion of treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1981 Sep;124(3):249–51.
22. Benator D. Bhattacharya M. Bozeman L. Burman W. Cantazaro A. Chaisson R. et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2002 Aug 17;360(9332):528–34.
23. Wada M. Okumura M. Hoshino H. Mitarai S. Ohmori M. Uchimura K. et al. Relapse rate of pulmonary tuberculosis within two years following completion of twice weekly intermittent chemotherapy. *Kekkaku*. 2008 Apr;83(4):353–8.
24. Menzies D. Benedetti A. Paydar A. Martin I. Royce S. Pai M. et al. Effect of Duration and Intermittency of Rifampin on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Murray M. editor. *PLoS Med*. 2009 Sep 15;6(9):e1000146.
25. Bose A. Kalita S. Rose W. Tharyan P. Intermittent versus daily therapy for treating tuberculosis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 28;(1):CD007953.
26. Fox W. Ellard GA. Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units. 1946-1986. with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999 Oct;3(10 Suppl 2):S231-79.
27. Mitchison DA. Antimicrobial Therapy of Tuberculosis: Justification for Currently Recommended Treatment Regimens. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004 Jun;25(3):307–15.
28. Kaplan R. Caldwell J. Hermans S. Adriaanse S. Mtwisha L. Bekker L-G. et al. An integrated community TB-HIV adherence model provides an alternative to DOT for tuberculosis patients in Cape Town. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Sep 1;20(9):1185–91.
29. Whitfield R. Cope GF. Point-of-care test to monitor adherence to anti-tuberculous treatment. *Ann Clin Biochem*. 2004 Sep 1;41(5):411–3.

30. Yuan T. Sampson NS. Hit Generation in TB Drug Discovery: From Genome to Granuloma. *Chem Rev.* 2018 Feb 28;118(4):1887–916.
31. Plan de emergencia para la prevención y control de la tuberculosis en Lima Metropolitana y Callao. Resolución Ministerial N° 193-2015/MINSA (23 de marzo del 2015).
32. Farga V. Cambios en el tratamiento de la tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir.* 2014;30(3):174–9.
33. Actualización del sub numeral 7. Tratamiento de la Tuberculosis de la Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis. Resolución Ministerial N° 579-2010/MINSA (16 de julio del 2010).
34. Kerantzas CA. Jacobs WR. Jr. Origins of Combination Therapy for Tuberculosis: Lessons for Future Antimicrobial Development and Application. *MBio.* 2017;8(2).
35. Sala Situacional [Online]. Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis/ MINSA. 2018 [Internet]. [cited 2018 May 11]. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>
36. HyLown Consulting LLC. Power and Sample Size - Compare 2 Proportions: 2-Sample Non-Inferiority or Superiority [Internet]. [cited 2018 May 11]. Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/>
37. Chow S-C. Shao J. Wang H. Sample size calculations in clinical research. 2nd ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. editor. 2008. 90 p.
38. Ministerio de Salud. Directorio Establecimientos - DIRIS LIMA CENTRO [Internet]. [cited 2018 Oct 1]. Available from: <https://dirislimacentro.gob.pe/directorio-establecimientos/>
39. Althunian TA. de Boer A. Klungel OH. Insani WN. Groenwold RHH. Methods of defining the non-inferiority margin in randomized, double-blind controlled trials: a systematic review. *Trials.* 2017 Dec 7;18(1):107.
40. Jindani A. Harrison TS. Nunn AJ. Phillips PPJ. Churchyard GJ. Charalambous S. et al. High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014 Oct 23;371(17):1599–608.

41. Vittinghoff E. Glidden D V.. Shiboski SC. McCulloch CE. Regression Methods in Biostatistics. Boston. MA: Springer US; 2005. 141 p. (Statistics for Biology and Health).
42. Bermeo Flores A. Arciniega Gutiérrez E. González Merizalde M. Barba Tapia F. Rivera M. Zabala D. Conversión bacteriológica asociada a co-morbilidad y prestación de servicios. en casos nuevos de Tuberculosis Pulmonar BK+. Zona 7 Ecuador. CEDAMAZ. 2015;5(1):42–9.
43. Blanco JAG. Toste IS. Fernández ML. Morales RG. Álvarez RF. Cuadrado GR. et al. Tabaquismo y negativización bacteriológica del esputo en la tuberculosis pulmonar. Med Clin (Barc) [Internet]. 2007;128(15):565–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13101612>
44. Su WJ. Feng JY. Chiu YC. Huang SF. Lee YC. Role of 2-month sputum smears in predicting culture conversion in pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 2011;37(2):376–83.
45. Dooley KE. Lahlou O. Ghali I. Knudsen J. Elmessaoudi MD. Cherkaoui I. et al. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. BMC Public Health [Internet]. 2011;11(1):140. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/140>
46. Johnston JC. Campbell JR. Menzies D. Effect of intermittency on treatment outcomes in pulmonary tuberculosis: An updated systematic review and metaanalysis. Clin Infect Dis. 2017;64(9):1211–20.
47. Pinho STR. Rodrigues P. Andrade RFS. Serra H. Lopes JS. Gomes MGM. Impact of tuberculosis treatment length and adherence under different transmission intensities. Theor Popul Biol [Internet]. 2015;104:68–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tpb.2015.06.004>
48. Zegeye A. Dessie G. Wagnew F. Gebrie A. Islam S. Tesfaye B. et al. Prevalence and determinants of antituberculosis treatment non-adherence in Ethiopia: A systematic review and metaanalysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2019;23(6):741–9.
49. Ruru Y. Matasik M. Oktavian A. Senyorita R. Mirino Y. Tarigan LH. et al. Factors associated with non-adherence during tuberculosis treatment among patients treated with DOTS strategy in Jayapura. Papua Province. Indonesia. Glob Health

Action [Internet]. 2018;11(1). Available from:
<https://doi.org/10.1080/16549716.2018.1510592>

50. Woimo TT. Yimer WK. Bati T. Gesesew HA. The prevalence and factors associated for anti-tuberculosis treatment non-adherence among pulmonary tuberculosis patients in public health care facilities in South Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2017;17(1):1–10.
51. Bagchi S. Ambe G. Sathiakumar N. Determinants of poor adherence to anti-tuberculosis treatment in Mumbai, India. *Int J Prev Med*. 2010;1(4):223–32.
52. Fang XH. Shen HH. Hu WQ. Xu QQ. Jun L. Zhang ZP. et al. Prevalence of and factors influencing anti-tuberculosis treatment non-adherence among patients with pulmonary tuberculosis: A cross-sectional study in Anhui Province, Eastern China. *Med Sci Monit*. 2019;25:1928–35.

ANEXOS

Anexo 1: Tabla de monitoreo del tratamiento de la TB sensible (5).

Tabla 8. Tabla de exámenes auxiliares para el monitoreo del tratamiento de la TB sensible.

Procedimientos	Estudio basal	Meses de tratamiento					
		1	2	3	4	5	6
Hemograma completo	X						
Glicemia en ayunas	X						
Creatinina	X						
Perfil hepático	X		X				
Prueba rápida o ELISA para VIH 1-2	X						
Prueba de embarazo (mujeres en edad fértil)	X						
Radiografía de tórax	X		X				X
Prueba de sensibilidad rápida a H y R	X						
Baciloscopía de esputo control		X	X	X	X	X	X
Cultivo de esputo							X
Evaluación por enfermería	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación por médico tratante	X	X	X				X
Evaluación por servicio social	X		X				X
Evaluación por psicología	X		X				X
Consejería por nutrición	X		X				X
Control por planificación familiar	X		X				X
Control de peso	X	X	X	X	X	X	X

Anexo 2: Instrumento de recolección de datos

Ficha N° ____

Sexo _____

Edad _____

Esquema: 2010 () 2013 ()

Distrito de procedencia _____

Microbiología

Estudio	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Baciloscopía de esputo						
Cultivo de Esputo						
Pruebas moleculares						

Conversión bacteriológica: Si () No ()

Curación: Si () No ()

Fracaso de tratamiento: Si () No ()

Recaída: Si () No ()

Control de asistencia:

- N° asistencia: ____/____ dosis
- Adherencia al tratamiento: Si () No ()
- Irregularidad al tratamiento (no ingesta de 3 dosis programadas continuas o alternadas durante la primera fase del tratamiento o de 5 dosis continuas o alternas durante todo el tratamiento): Si () No ()
- Abandono de tratamiento: Si () No ()

N° estudios/ exámenes auxiliares completados: ____/48

Observaciones:

Anexo 3: Tablas completas del análisis multivariado de regresión logística.

Tabla 9. Análisis de regresión logística ajustado entre éxito de tratamiento y covariables: esquema, sexo, edad, irregularidad al tratamiento, fracaso y adherencia %.

	B	Error estándar	Wald	gl	p valor	OR	IC 95% para OR	
							Inferior	Superior
Esquema	-0.933	0.638	2.135	1	0.144	0.393	0.113	1.375
Sexo	-0.453	0.585	0.598	1	0.439	0.636	0.202	2.003
Edad	-0.007	0.016	0.210	1	0.647	0.993	0.962	1.025
Irregularidad al tratamiento	1.758	0.664	7.016	1	0.008	5.800	1.580	21.300
Fracaso	3.374	0.851	15.717	1	0.000	29.182	0.904	1.086
Adherencia %	-0.009	0.047	0.038	1	0.846	0.991	0.006	0.182
Constante	1.535	3.661	0.176	1	0.675	4.641		

Tabla 10. Análisis de regresión logística ajustado entre éxito de tratamiento y covariables: esquema, sexo, edad, irregularidad al tratamiento y adherencia %.

	B	Error estándar	Wald	gl	p valor	OR	IC 95% para OR	
							Inferior	Superior
Esquema	-0.020	0.250	0.006	1	0.937	0.980	0.600	1.601
Sexo	0.055	0.250	0.048	1	0.826	1.057	0.647	1.725
Edad	-0.004	0.007	0.299	1	0.585	0.996	0.982	1.010
Irregularidad al tratamiento	0.974	0.298	10.668	1	0.001	2.648	1.476	4.751
Adherencia %	0.173	0.016	114.037	1	0.000	1.189	1.152	1.227
Constante	-8.639	0.983	77.297	1	0.000	0.000		

Anexo 4: Representación gráfica de casos analizados por distrito en Lima Metropolitana.

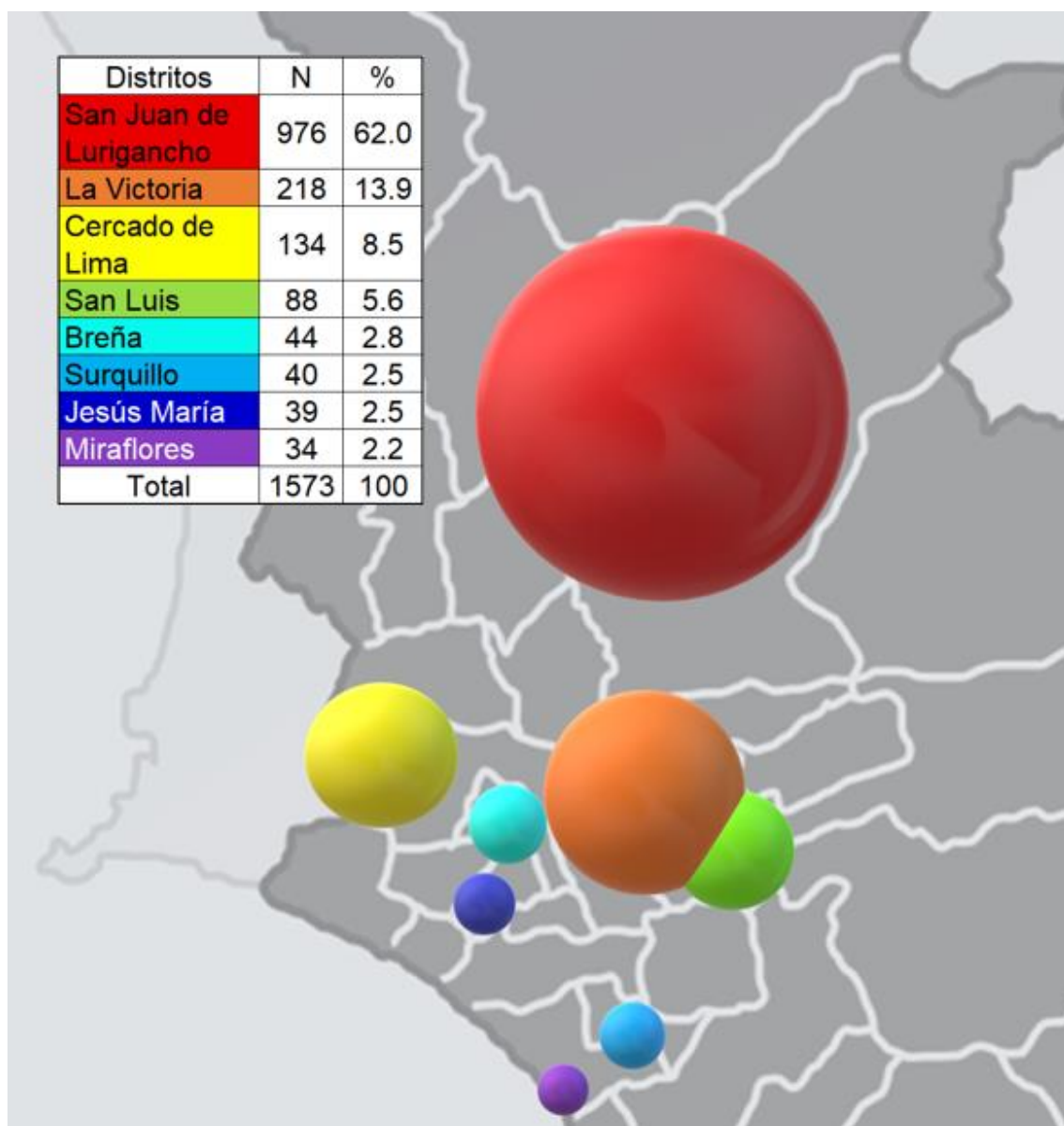


Figura 2. Representación gráfica de la proporción de casos analizados por distrito en Lima Metropolitana, 2010 al 2018.